

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 845 475 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
03.06.1998 Patentblatt 1998/23

(51) Int. Cl.⁶: **C07H 3/04**, C07H 3/06,
A61K 31/70

(21) Anmeldenummer: 97119835.3

(22) Anmeldetag: 13.11.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 28.11.1996 DE 19649350

(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Frick, Wendelin, Dr.
65510 Hünstetten-Beuerbach (DE)
• Müller, Günter, Dr.
65843 Sulzbach (DE)

(54) **Inositolglykane mit insulinartiger Wirkung**

(57) Es werden Verbindungen der Formel I

A - Z - R

(I)

beschrieben, wobei A für den Rest H - P(O)(OH) - , H - P(S)(OH) - , HO-P(S)(OH) - , HS-P(S)(OH) - , (C₁-C₄) - Alkyl - P(O)(OH) - , (C₁-C₄) - Alkyl - P(S)(OH) - , S(O)₂(OR¹) - , S(O)(OR¹) - , NH₂ - C(O) - , R¹R²N - , R¹R²N - C(O) - NH - , R¹O - SO₂ - NH - , (C₁-C₄) - Alkyl - SO₂ - , (C₁-C₄) - Alkyl - S(O) - oder R¹ - S - steht, Z für 2 bis 6 substituierte oder unsubstituierte Zuckerreste steht und R für substituiertes oder unsubstituiertes Inositol steht.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung von Diabetes mellitus oder nichtinsulinabhängiger Diabetes.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Inositolglykane mit insulinartiger Wirkung, die sich zur Behandlung des Diabetes mellitus eignen.

Es ist bekannt, daß die metabolische Wirkung von Insulin auch die Bildung von niedermolekularen Verbindungen bewirkt, die auch insulinartige Wirkung besitzen (US 4,446,064). Es sind schon eine Reihe von Inositolglykanverbindungen vorgeschlagen worden, die insulinartige Wirkung zeigen (WO 96/14075, JP 6/293790, JP 4/120089)

Der Diabetes Typ II, nicht insulinabhängiger Diabetes, geht einher mit einer Insulinresistenz der peripheren Gewebe, wie Muskel- oder Fettgewebe. Die dadurch reduzierte Glucoseverwertung wird verursacht durch fehlende Insulinstimulation des Glucosetransports und nachfolgender metabolischer Prozesse.

In dem Bestreben weitere wirksame Verbindungen mit insulinartiger Wirkung zu finden, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in vitro insulinartige Wirkung zeigen, eine gute Serumstabilität aufweisen und auch an insulinresistenten Geweben insulinartige Wirkung zeigen und sich so zur Behandlung von Diabetes mellitus eignen.

Die Erfindung betrifft daher Inositolglykane mit insulinartiger Wirkung der Formel I

$$A - Z - R$$

(I)

und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I, wobei

A für den Rest

- 1) H - P(O)(OH) - ,
 - 2) H - P(S)(OH) - ,
 - 3) HO-P(S)(OH) - ,
 - 4) HS-P(S)(OH) - ,
 - 5) (C₁-C₄) - Alkyl - P(O)(OH) - ,
 - 6) (C₁-C₄) - Alkyl - P(S)(OH) - ,
 - 7) S(O)₂(OR¹) - ,
 - 8) S(O)(OR¹) - ,
 - 9) NH₂ - C(O) - ,
 - 10) R¹R²N - ,
 - 11) R¹R²N - C(O) - NH - ,
 - 12) R¹O - SO₂ - NH - ,
 - 13) (C₁-C₄) - Alkyl - SO₂ - ,
 - 14) (C₁-C₄) - Alkyl - S(O) - oder
 - 15) R¹ - S - steht,
- worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₄) - Alkyl bedeuten,

Z für

- 1) 2 bis 6 Zuckerreste,
- 2) 2 bis 6 Zuckerreste, ein- bis sechsfach unabhängig voneinander substituiert durch

- 2.1 Methyl,
- 2.2 Zuckerrest,
- 2.3 Dizuckerrest,
- 2.4 - SO₂ - OH,
- 2.5 - C(O) - NR¹R²,
- 2.6 - C(O) - (C₁-C₄) - Alkyl,
- 2.7 - P(O)(H)OH,
- 2.8 - P(O)(OH)₂,
- 2.9 - P(S)(H)OH,
- 2.10 - P(S)(OH)₂,
- 2.11 - P(S)(SH)(OH),
- 2.12 - P(O)(OH) - O - CH₂ - CH₂ - NR¹R² oder
- 2.13 die glykosidische Bindung zwischen den 2 bis 6 Zuckerresten ein- bis sechsfach durch - CH₂ - oder

- S - ersetzt ist, steht und

worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₄) - Alkyl bedeuten,

5 R für

- 1) Inositol,
- 2) Inositolphosphat,
- 3) Inositolthiophosphat,
- 10 4) Inositolcyclophosphat,
- 5) Inositolcyclothiophosphat,
- 6) einen Rest aus der Gruppe definiert unter R 2) bis 5) ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

- 15 6.1 Phosphat oder
- 6.2 Thiophosphat,

- 7) einen Rest aus der Gruppe definiert unter R 2) bis 5) einfach substituiert durch

- 20 7.1 einen Cyclophosphatrest oder
- 7.2 einen Cyclothiophosphatrest, oder

- 8) Inositol, wobei zwei benachbarte OH-Gruppen durch

- 25 8.1 - CH₂ - SO₂ - NH - substituiert sind, steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

30 A für

- 1) H - P(O)(OH) - ,
- 2) S(O)₂(OR¹) - oder
- 3) NH₂ - C(O) - steht,

35 Z für

- 1) 2 bis 6 Zuckerreste aus der Gruppe

- 40 1.1 Mannose,
- 1.2 Glucose,
- 1.3 Gluconsäure,
- 1.4 Galactonsäure,
- 1.5 Mannonsäure,
- 1.6 Glucosamin,
- 45 1.7 Fructose oder
- 1.8 Galaktose oder

- 2) 2 bis 6 Zuckerreste aus der Gruppe definiert unter Z 1.1 bis 1.8 stammen und ein- bis sechsfach unabhängig voneinander substituiert sind durch

50

- 2.1 Methyl,
- 2.2 Mannose,
- 2.3 Glucosamin,
- 2.4 Dimannose oder

- 55 2.5 Mannose-Glucosamin und die glykosidische Bindung der beiden Zucker Mannose und Glucosamin zwischen den C-Atomen 1-3, 1-2 oder 1-6 der beiden Zucker liegt,

steht

und
R für

- 1) Inositol,
- 2) Inositolphosphat,
- 3) Inositolthiophosphat,
- 4) Inositolcyclothiophosphat oder
- 5) Inositolcyclophosphat steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

A für H - P(O)(OH) - steht,
Z für

- 1) 2 bis 4 Zuckerreste aus der Gruppe

- 1.1 Mannose oder
- 1.2 Glucosamin stammen oder

- 2) 2 bis 4 Zuckerreste aus der Gruppe

- 2.1 Mannose oder
- 2.2 Glucosamin stammen, einfach substituiert durch Mannose steht und

R für

- 1) Inositol,
- 2) Inositolphosphat oder
- 3) Inositolcyclophosphat steht.

Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminosucker oder Uronsäuren. Beispielshaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure oder Mannonsäure.

Mit Disaccharid sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexazucker entstehen durch acetalartige Bindung von 3 bis 6 Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten. Die Bindungen zwischen den Zuckern erfolgen bevorzugt über C-Atom 1 und C-Atom 6, C-Atom 1 und C-Atom 2 sowie C-Atom 1 und C-Atom 4 der jeweiligen Zucker. Die α -Form der Bindung zwischen den Zuckern ist bevorzugt.

Die Bindung von A an Z erfolgt beispielsweise über eines der Sauerstoffatome von Z oder über eines der Kohlenstoffatome von Z, bevorzugt über das Kohlenstoffatom der CH_2 -Gruppe von Z. Die Bindung der Reste für A 10) bis 12) erfolgt bevorzugt über ein Kohlenstoffatom von Z, die anderen Bindungen von A erfolgen bevorzugt über ein Sauerstoffatom von Z.

Die Bindung von R an Z erfolgt analog zu den Bindungen der Di-, Tri-, Tetra-, Penta- oder Hexazucker. Ferner kann die Bindung von R an Z auch ein- oder mehrfach durch - CH_2 - oder - S - ersetzt sein.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Unter dem Begriff insulinresistentes Gewebe werden beispielsweise Rattenfettzellen verstanden, die keinen Insulinrezeptor mehr besitzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können eine oder mehrere Phosphatgruppen enthalten, die auch noch mit einer Phosphatschutzgruppe derivatisiert sein können. Phosphatschutzgruppen sind beispielsweise Phenyl, Benzyl oder Hydroxypropylnitril (Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 12/1 oder Band 12/2; Teilheimer, Synthetic Methods of Organic Chemistry, Vol 45).

Unter physiologisch verträglichen Salzen der Verbindung der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze zu verstehen. Solche Salze werden z.B. von Verbindungen der Formel I, welche saure Gruppen, z.B. Phosphate oder Sulfate, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin und Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäu-

ren, wie z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure Salze. Verbindungen, in denen basische und saure Gruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze und sind auf eine dritte Salzkomponente nicht angewiesen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man das Inositolglykan stufenweise aus geschützten Zucker- und Inositol-Vorstufen aufbaut, anschließend den Rest A anfügt und von der erhaltenen Verbindung eine oder mehrere zum Schutz anderer Funktionen temporär eingeführte Schutzgruppen abspaltet und die so gewonnene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

Die Synthese der Di- bis Mehrfachzucker erfolgt nach bekannten Verfahren (H. Paulsen, Angew. Chem. Int. Ed. 21 (1982) S. 155). Bevorzugt wird die Trichloracetimidat Methode zur Synthese von Oligosacchariden angewendet (R. R. Schmidt, Angew. Chem. Int. Ed. 25 (1986) 212 - 235; T. Ogawa, Tetrahedron Lett. 31 (1990) 2439 - 2442).

Die Synthese der Phosphate erfolgt mit Hilfe der H-Phosphat- und der Phosphoramidit-Methode. (W. Bannwath et al., Helvetica Chimica Acta, 70 (1987), Seiten 175-186; L.A. Slotin, Synthesis (1977), Seiten 737-752)

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze dienen in erster Linie als Wirkstoffe für pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung des Diabetes mellitus oder nicht insulinabhängiger Diabetes.

Erfindungsgegenstand ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, die durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder mindestens einem von dessen physiologisch verträglichen Salzen in gelöster, amorpher und/oder kristalliner - vorzugsweise in amorpher und/oder kristalliner Form gekennzeichnet ist.

Die pharmazeutische Zubereitung ist vorzugsweise eine Lösung oder Suspension zu Injektionszwecken mit einem pH-Wert von etwa 3,0 bis 9,0, vorzugsweise von etwa 5,0 bis 8,5, welche ein geeignetes Isotoniemittel, ein geeignetes Konservierungsmittel und gegebenenfalls einen geeigneten Puffer, sowie gegebenenfalls auch ein Depotprinzip, alles in steriler wäßriger Lösung oder Suspension, enthält. Die Gesamtheit der Zubereitungsbestandteile außer dem Wirkstoff bildet den Zubereitungsträger. Geeignete Isotoniemittel sind z.B. Glycerin, Glucose, Mannit, NaCl, Calcium- oder Magnesium-Verbindungen wie z.B. CaCl_2 oder MgCl_2 . Geeignete Konservierungsmittel sind z.B. Phenol, m-Kresol, Benzylalkohol und/oder p-Hydroxybenzoesäureester.

Als Puffersubstanzen, insbesondere zur Einstellung eines pH-Wertes von etwa 5,0 bis 8,5 können z.B. Natriumacetat, Natriumcitrat oder Natriumphosphat verwendet werden. Ansonsten sind zur Einstellung des pH-Wertes auch physiologisch unbedenkliche verdünnte Säuren (typischerweise HCl) bzw. Laugen (typischerweise NaOH) geeignet.

Zwecks Variation des Wirkungsprofils der erfindungsgemäßen Zubereitung können auch modifizierte (vgl. EP-B 132 769 und EP-B 132 770) und/oder unmodifizierte Insuline, vorzugsweise Rinder-, Schweine- oder Humaninsulin, insbesondere Humaninsulin, zugemischt werden.

Die pharmazeutische Zubereitung wird dadurch hergestellt, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder mindestens eines von dessen physiologisch verträglichen Salzen, gegebenenfalls zusammen mit modifizierten und/oder unmodifizierten Insulin(derivaten), mit einem physiologisch unbedenklichen Träger sowie gegebenenfalls mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

Herstellung der Verbindung B

Der Syntheseverlauf ist dem Formelschema am Ende von Beispiel 1 zu entnehmen.

Synthese von Verbindung 3

60 g (94 mmol) 1 (T. G. Mayer, B. Kratzer, R. R. Schmidt, Angew. Chem. 106 (1994) 2289- 93) und 21,2 g (42,4 mmol) 2 (A. Termin, R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. (1989) 789- 795) werden in 200 ml trockenem Methylenchlorid und 400 ml trockenem n-Heptan gelöst. Nach Zugabe von 70 g getrocknetem Molsieb (0,4 nm) wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml 0,05 M Trimethylsilyl-trifluormethansulfonsäure in Methylenchlorid (in den nachfolgenden Vorschriften als Katalysator-Lösung bezeichnet) zugegeben. Nach 15 Minuten gibt man 300 ml n-Heptan/ Essigester (1:1) zu und filtriert über Kieselgel. Es wird mit n-Heptan/Essigester (1:1) nachgewaschen und dann eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie erhält man 41,0 g (99%) 3 als farbloses Öl. DC: n-Heptan/Essigester (1:1), $R_f = 0,6$, MS: $(M + Li)^+ = 981,1$, berechnet $\text{C}_{55}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si}$, $M = 974,21$.

Synthese von Imidat 4

41 g (42,0 mmol) **3** werden in 400 ml Tetrahydrofuran (THF) und 9 ml Essigsäure gelöst. Nach Zugabe von 70 ml 1 M TBAF/THF-Lösung läßt man 8 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Essigsäure wird durch Ausfrieren (16h bei -30°C) entfernt und das Filtrat nach Einengen mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 34,1 g (94%) entschützte Verbindung. Diese wird in 300 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 50 ml Trichloracetonitril und 20 g Kaliumcarbonat läßt man 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Es wird über Kieselgel filtriert, mit n-Heptan/Essigester (1:1) nachgewaschen und eingeeengt. Rohausbeute: 42,1g. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,5$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): charakteristische Signale für Imidat; $\sigma = 8,78$, für NH und 5,63 für das Anomere (β -Imidat).

Synthese von Trisaccharid 6

33,2g (33,0 mmol) **4** und 13,3 g (25,0 mmol) **5** (R. Aneja, S. G. Aneja, A. Parra, Tetrahedron, Asymmetry 6 (1995) 17- 18; C. J. J. Elie, R. Verduyn, C. E. Dreef, D. M. Braunts, G. A. van der Marel, J. H van Boom, Tetrahedron, 46 (1990) 8243- 54) werden in 120 ml trockenem Methylenchlorid und 360 ml trockenem n-Heptan gelöst. Nach Zugabe von 100 g Molsieb wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird unter Argon auf -20°C abgekühlt und dann mit 20 ml Katalysatorlösung versetzt. Nach 30 Minuten läßt man auf Raumtemperatur auftauen. Zur Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert und mit n-Heptan/Essigester (1:1) nachgewaschen. Es wird eingeeengt und das Rohprodukt (46,2 g) in 150 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 400 ml Methanol und 15 ml 1 M NaOMe/MeOH-Lösung läßt man 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird mit 1 ml Wasser versetzt und eingeeengt. Das erhaltene Öl wird mit 50 ml Essigester gelöst, mit 200 ml n-Heptan/Essigester (1:1) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Nach dem Einengen wird mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 32,5 g (97 %) weißer Schaum als Anomerengemisch. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,5$. MS: $(M + \text{Li})^+ = 1336,7$; berechnet $\text{C}_{80}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{15}$, $M = 1330,59$.

Synthese von Trisaccharid 7

Das Anomerengemisch **6** kann nur als Derivat **7** leicht chromatographisch getrennt werden. 32,4 g (24,4 mmol) **6** werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 500 ml 0,5 M HCl/MeOH (aus 17,5 ml AcCl in 500 ml MeOH) und 20 ml Ethylenglycol läßt man 17 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Einengen wird mit Flashchromatographie gereinigt. Das erhaltene Produkt (26,9 g, 88 %) wird in 300 ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt 3,0 g Imidazol und 4,6 g TBDMSCI zu. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 500 ml n-Heptan/Essigester (2:1) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Es wird mit n-Heptan/Essigester (2:1) nachgewaschen und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt reinigt man mit Flashchromatographie. Ausbeute 21,1 g (72 %) **7** und 6,3 g (22 %) alpha Produkt. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,5$ für **7** und $R_f = 0,3$ für das alpha Produkt. MS: $(M + \text{Li})^+ = 1370,6$; berechnet $\text{C}_{80}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{Si}$, $M = 1364,71$.

Synthese von Trisaccharid 8

21,2 g (15,5 mmol) **7** werden in 60 ml Methylenchlorid und 180 ml Dimethoxypropan gelöst. Man gibt 250 mg TsOH zu und läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen. Nach Zugabe von 2 ml Triethylamin wird eingeeengt und man erhält 23,1 g Rohprodukt. Dieses wird in 150 ml THF gelöst und mit 30 ml 1 M TBAF/THF-Lösung versetzt. Nach 16 Stunden wird eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 20,0 g (99 %) **8** als weißer Schaum. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,4$. MS: $(M + \text{Li})^+ = 1296,7$; berechnet $\text{C}_{77}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{15}$, $M = 1290,51$.

Synthese von Tetrasaccharid 10

20,0 g (15,4 mmol) **8** und 15,0 g (23,5 mmol) **9** (T. G. Mayer, B. Kratzer, R. R. Schmidt, Angew. Chem. 106 (1994) 2289- 93) werden analog der Vorschrift für Verbindung **6** umgesetzt und man erhält 20,3 g (76 %) Tetrasaccharid **10** als weißen Schaum. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,6$, MS: $(M + \text{Li})^+ = 1770$, berechnet $\text{C}_{107}\text{H}_{115}\text{N}_3\text{O}_{20}$, $M = 1763,09$.

Synthese von Pentasaccharid 12

20,3 g (11,8 mmol) **10** und 12,0 g (20,3 mmol) **11** (T. G. Mayer, B. Kratzer, R. R. Schmidt, Angew. Chem. 106 (1994) 2289- 93) werden analog der Vorschrift für Verbindung **6** umgesetzt und man erhält 19,4 g (80 %) deacyliertes Produkt. Dieses Produkt wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,4 g (50,0 mmol) Imidazol versetzt. Man gibt 6,0 g (40,0 mmol) TBDMSCI zu und rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 5 ml Methanol läßt man 10 Minuten stehen, verdünnt dann mit 200 ml n-Heptan/Essigester (1:1) und filtriert über Kieselgel. Es wird noch mit 200 ml n-Heptan/Essigester (1:1) nachgewaschen und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt reinigt man mit Flashchromatographie. Ausbeute 18,5 g (80 %) weißer Schaum. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,5$. MS: $(M + \text{Li})^+ = 1940,6$; berechnet $\text{C}_{122}\text{H}_{127}\text{N}_3\text{O}_{22}$, $M = 1928,59$.

tan/Essigester (1:1) nachgewaschen, eingeeengt und mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 19,4 g (95 %) 12 als weißer Schaum. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,7$. MS: $(M + Li)^+ = 2226$; berechnet $C_{133}H_{151}N_3O_{25}Si$, $M = 2219,75$

5 Synthese von Hexasaccharid 14

19,4 g (8,9 mmol) 12 und 14,0 g (20,0 mmol) 13 (T. G. Mayer, B. Kratzer, R. R. Schmidt, Angew. Chem. 106 (1994) 2289- 93) werden in 100 ml trockenem Methylenchlorid und 300 ml trockenem n-Heptan gelöst. Nach Zugabe von 40 g Molsieb (0,4 nm) wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 10 ml Katalysatorlösung zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Kieselgel filtriert und mit n-Heptan/Essigester (1:1) nachgewaschen. Es wird eingeeengt und man erhält 33 g Rohprodukt. Dieses wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 500 ml 0,5 M HCl in Methanol versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird eingeeengt und mehrmals mit Methylenchlorid eingeeengt. Das erhaltene Zwischenprodukt wird im 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,4 g (50 mmol) Imidazol und 6,0 g (40 mmol) TBDMSCl versetzt. Nach 16 Stunden (h), wird analog der Verbindung 12 aufgearbeitet. 15 Ausbeute 20,2 g (85 %) 14 als weißer Schaum. DC: n-Heptan/Essigester (2:1), $R_f = 0,3$. MS: $(M+Li)^+ = 2669$; berechnet $C_{161}H_{177}N_3O_{30}Si$, $M = 2662,26$

Synthese von Verbindung 15

20 30,0 g Triazol werden in 800 ml trockenem THF gelöst. Bei 10°C werden 13,5 ml Phosphoroxychlorid zugetropft. Danach tropft man 60 ml Triethylamin zu und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wird filtriert und mit wenig trockenem THF gewaschen. Das Filtrat wird zu 19,1 g (7,2 mmol) 14 gegeben. Die Lösung wird auf 100 ml konzentriert. Nach 15 Minuten wird mit 500 ml Essigester verdünnt und zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Flashchromatographie erhält man 19,0 g (97 %) cyclisches Phosphatderivat als weißen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (100/7/1), $R_f = 0,3$. MS: $(M+2Li-H)^+ = 2737$; berechnet $C_{161}H_{174}N_3O_{32}PSi$, $M = 2724,22$. Das cyclische Phosphat wird in 350 ml THF gelöst und 100 ml TBAF (1M in THF) zugegeben. Nach 20 Stunden wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 18,1 g (99%) 15 als weißer Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (100/7/1), $R_f = 0,3$ (läuft gleich wie das Edukt). MS: $(M+2Li-H)^+ = 2622$; berechnet $C_{155}H_{162}N_3O_{32}P$, $M = 2609,96$.

30

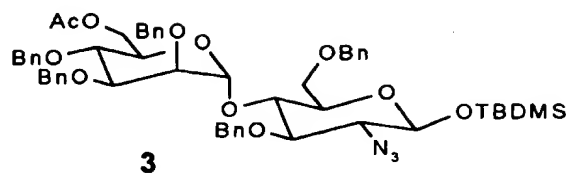
Synthese von Verbindung 16

14 g Phosphorigesäure wird viermal mit Pyridin eingeeengt und dann in 200 ml trockenem Pyridin aufgenommen. Bei 10°C tropft man 16 ml Pivaloylchlorid zu. Diese Reaktionslösung läßt man 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen. 35 18,1 g (6,9 mmol) 15 werden in die oben beschriebene Reaktionslösung eingetragen. Nach 1 Stunde wird mit 200 ml Toluol und 150 ml Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (30/10/3) verdünnt. Nach dem Einengen wird noch dreimal mit Toluol restliches Pyridin herausdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid/Methanol (20:1) suspendiert. Die nicht löslichen Bestandteile werden filtriert und zweimal mit 50 ml Methylenchlorid/Methanol (20:1) gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 16,9 g (91%) geschütztes Endprodukt. 40 DC: Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (100/7/1), $R_f = 0,25$. MS: $(M+3Li-2H)^+ = 2691$; berechnet $C_{155}H_{163}N_3O_{34}P_2$, $M = 2673,94$. Zum Entschützen werden 600 ml Ammoniak bei -78°C kondensiert. 4,7 g (204 mmol) Natrium werden darin gelöst. Diese Lösung wird mit 300 ml trockenem THF verdünnt und dann werden 16,9 g (6,3 mmol) geschütztes Endprodukt gelöst in 100 ml trockenem THF langsam bei -78°C Reaktionstemperatur zugetropft. Nach 15 Minuten Reaktionszeit (blaue Farbe darf nicht verschwinden) wird vorsichtig mit 10 g Ammoniumchlorid versetzt. Wenn die 45 blaue Farbe verschwindet wird vorsichtig mit 100 ml Wasser und 300 ml Methanol verdünnt. Man läßt auftauen und engt dann auf rund 150 ml ein. Diese Lösung wird mit 2 l Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (3/3/1) verdünnt und auf eine Flashkieselgelsäule (700 ml Kieselgel) gegeben. Es wird mit 3 l Methylenchlorid/Methanol/33% NH_3 (3/3/2) dann mit 3 l (3/3.5/3) eluiert. Das Produkt eluiert, wenn man dann mit n-Butanol/Ethanol/Wasser/33% NH_3 (2/2/2/1) chromatographiert. Ausbeute 5,5 g (78 %) 16 als weißer Feststoff. DC: (2/2/2/1), $R_f = 0,4$. MS: $(M+H)^+ = 1116,5$; berechnet 50 $C_{36}H_{63}NO_{34}P_2$, $M = 1115,83$. ^{31}P - NMR (D_2O) $\sigma = 16,3$ PPM für cyclisches Phosphat und 7,9 für H- Phosphat.

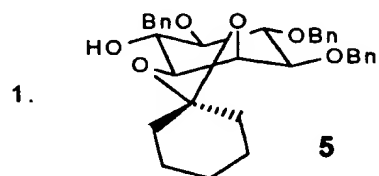
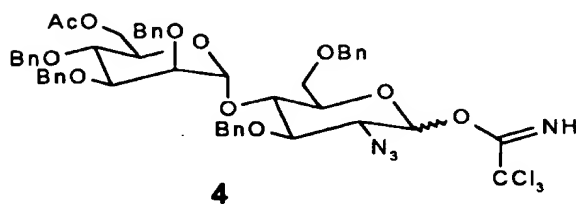
55



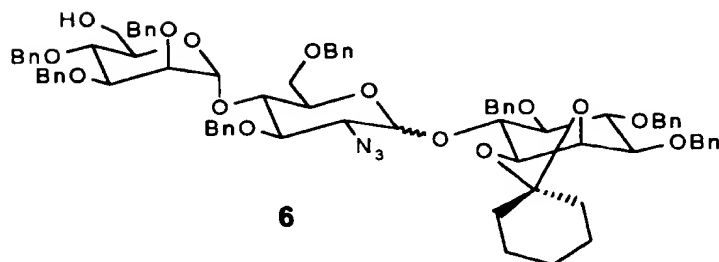
TMS-Trf

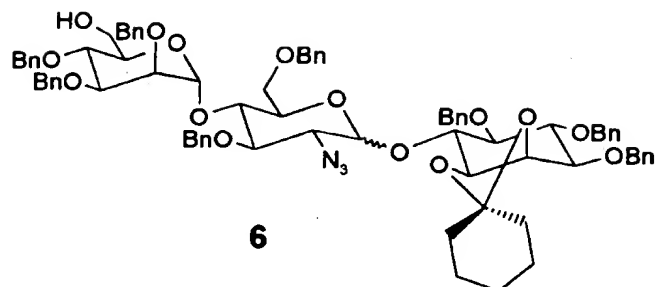


1. TBAF, AcOH
2. Cl_3CCN , K_2CO_3

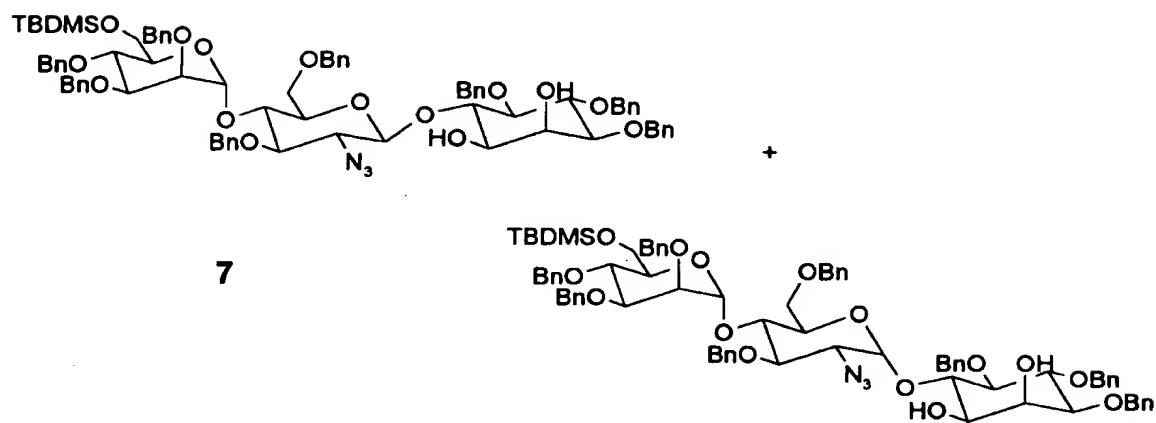


2. NaOMe

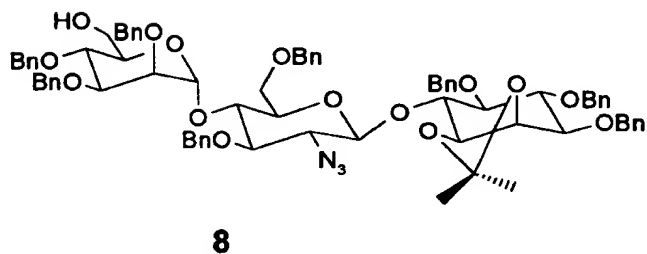




1. HCl / MeOH
2. TBDMSCl, Imidazol



1. Dimethoxypropan, TsOH
2. TBAF



5

10

15

20

25

30

35

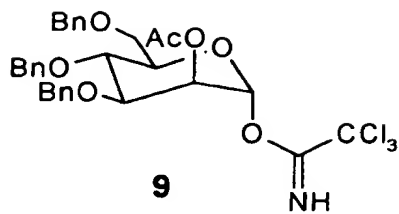
40

45

50

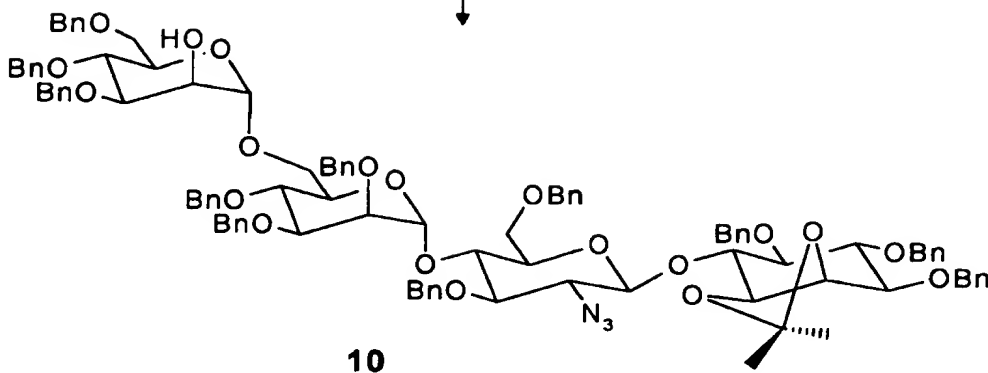
55

1.



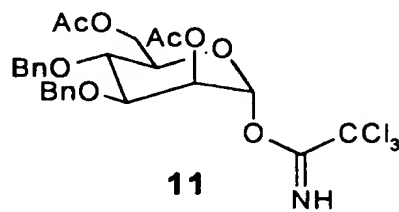
9

2. NaOMe



10

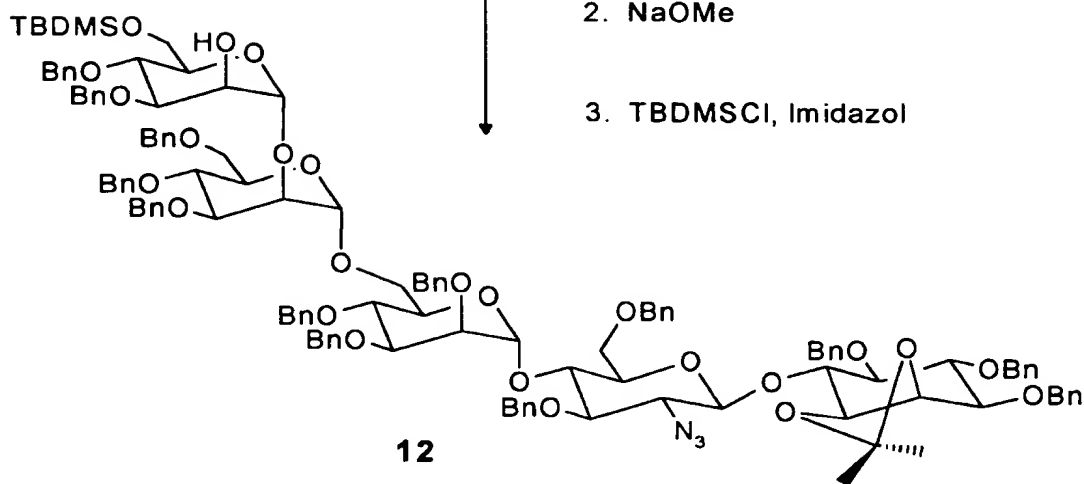
1.



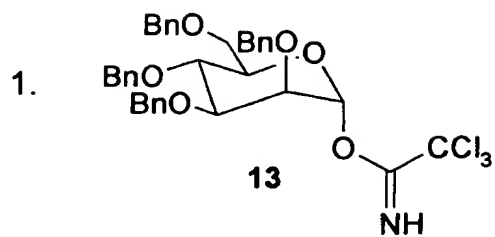
11

2. NaOMe

3. TBDMSCl, Imidazol

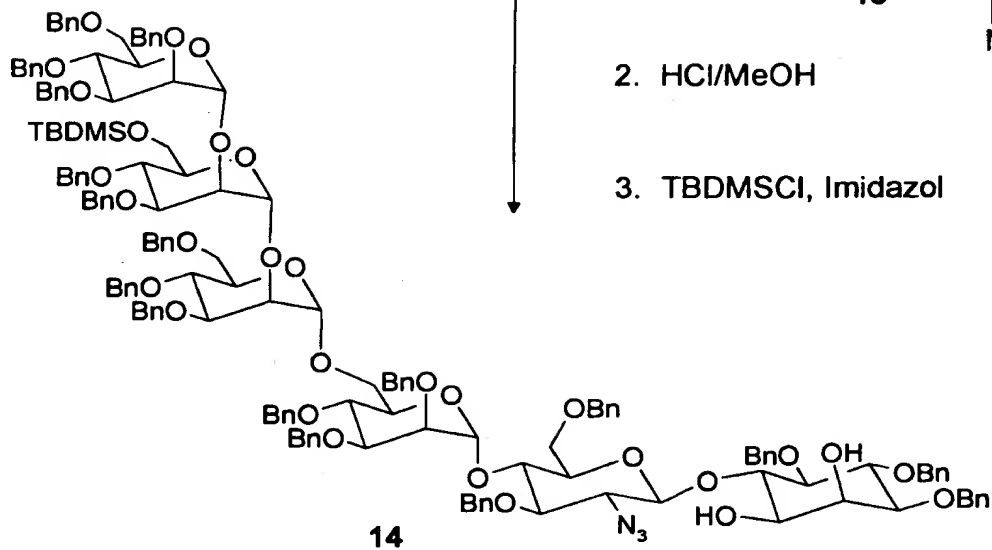


12



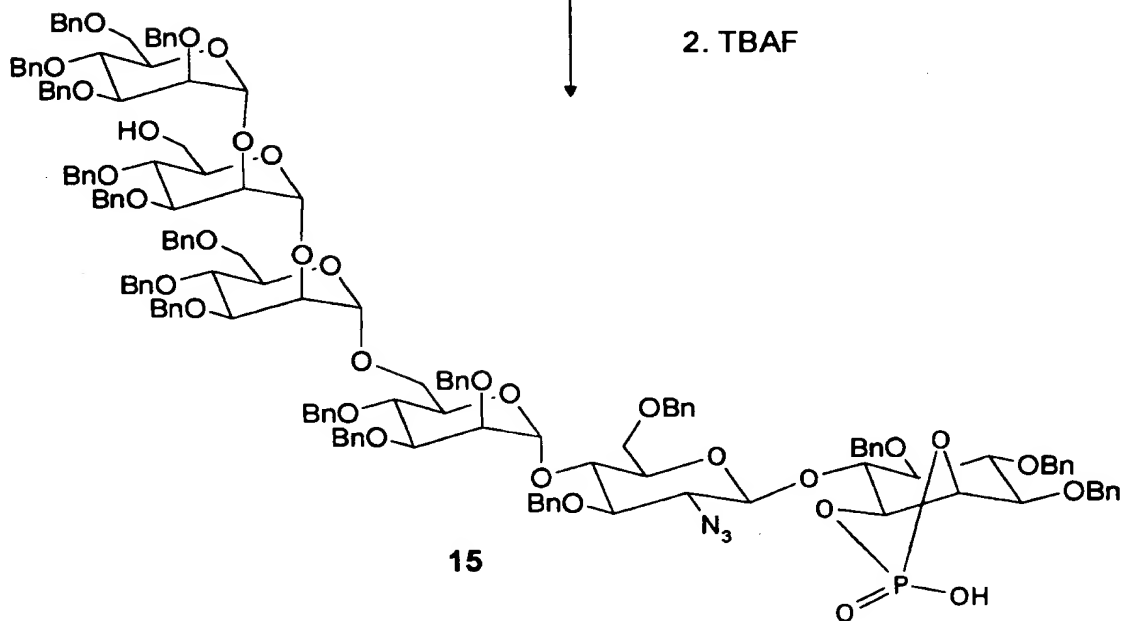
2. HCl/MeOH

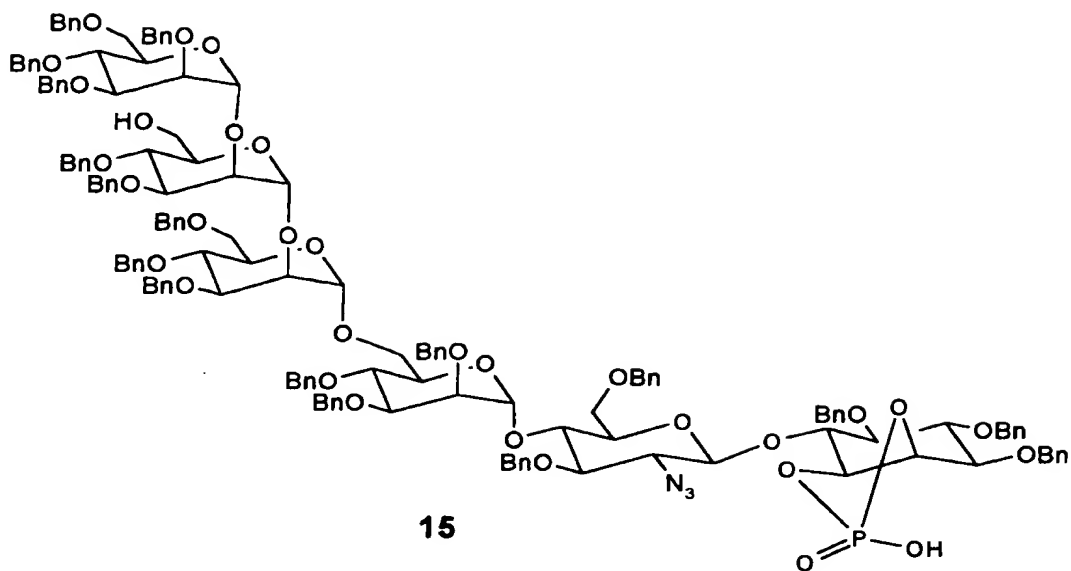
3. TBDMSCl, Imidazol



1. tris(1,2,4-triazol) phosphate

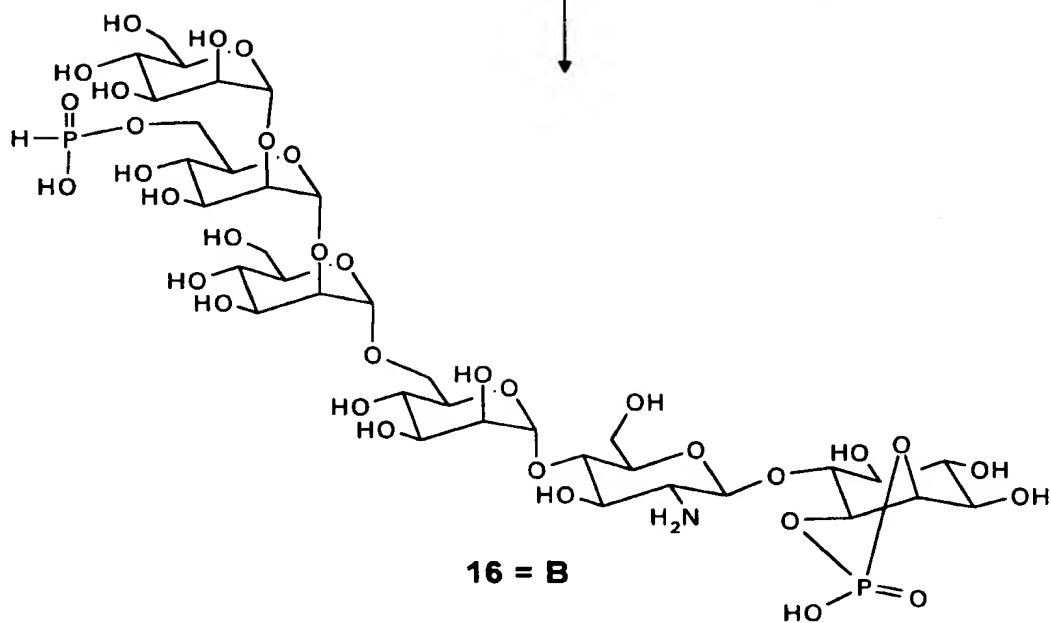
2. TBAF





1. $\text{P}(\text{OH})_3$, PivCl

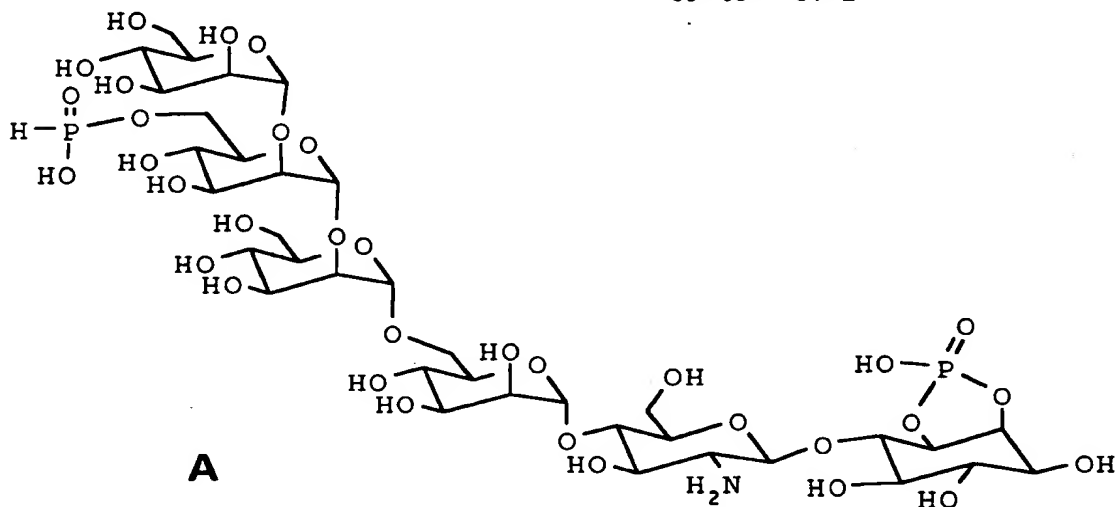
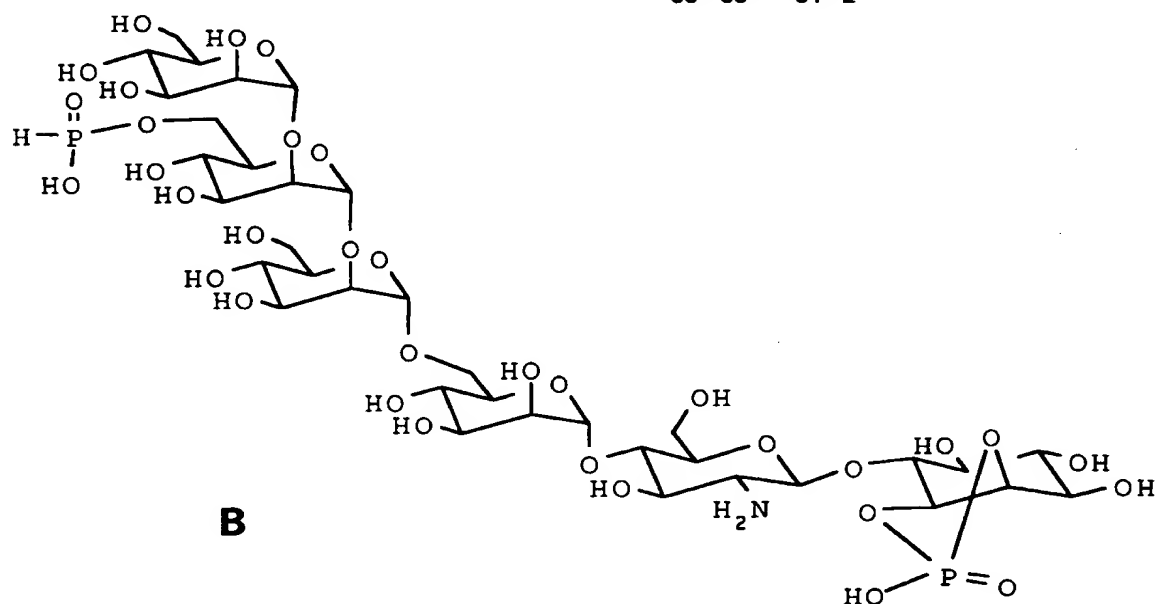
2. Na, $\text{NH}_3(\text{l})$, NH_4Cl



Beispiel 2:

Die Verbindungen A, C, D, E, F, G, H, und J bis W (s. Tabelle 2) werden analog der Methoden gemäß Beispiel 1 hergestellt. Tabelle 1 zeigt die Strukturformeln, Summenformel und Massenspektrum der Verbindungen A, C, D, E, F, G, H und I. Die Massenspektren der Verbindungen J bis W stimmen mit den theoretisch berechneten Werten überein.

Tabelle 1

Verbindung	Summenformel	Massenspektrum (M+H) ⁺
	$C_{36}H_{63}NO_{34}P_2$	1116,5
	$C_{36}H_{63}NO_{34}P_2$	1116,5

Verbindung

Summenformel

Massenspektrum
(M+H)⁺

5



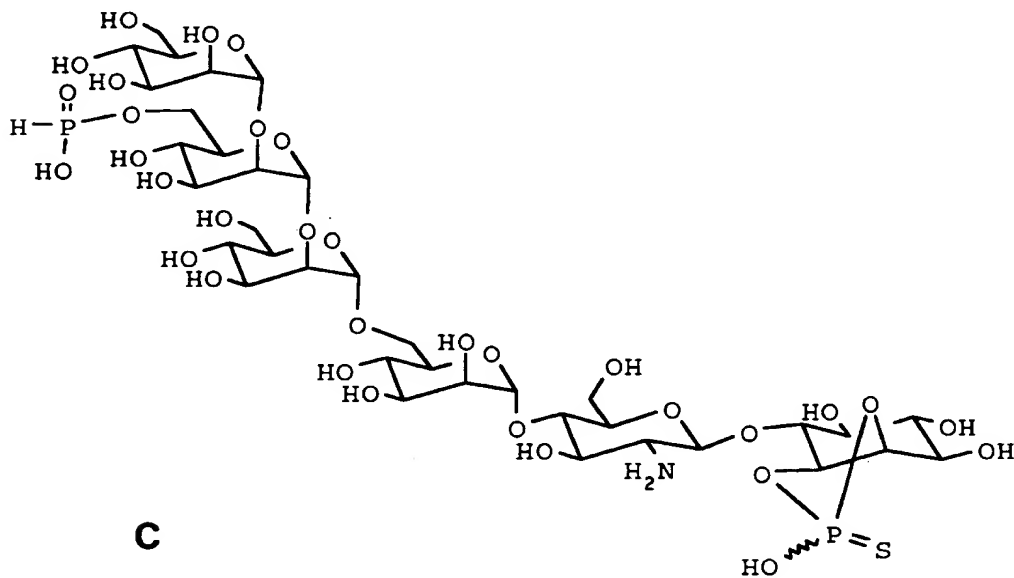
1132,7

10

15

20

25



30



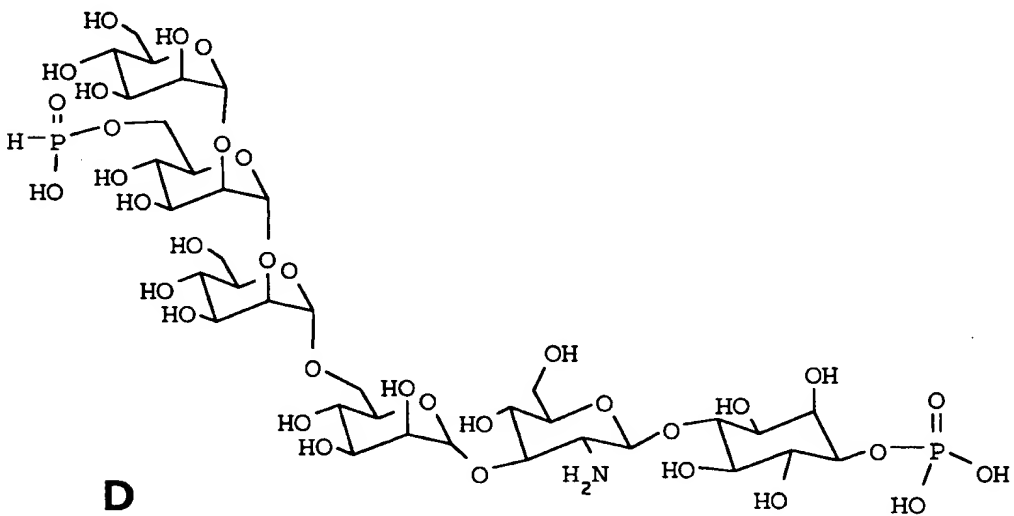
1134,4

35

40

45

50



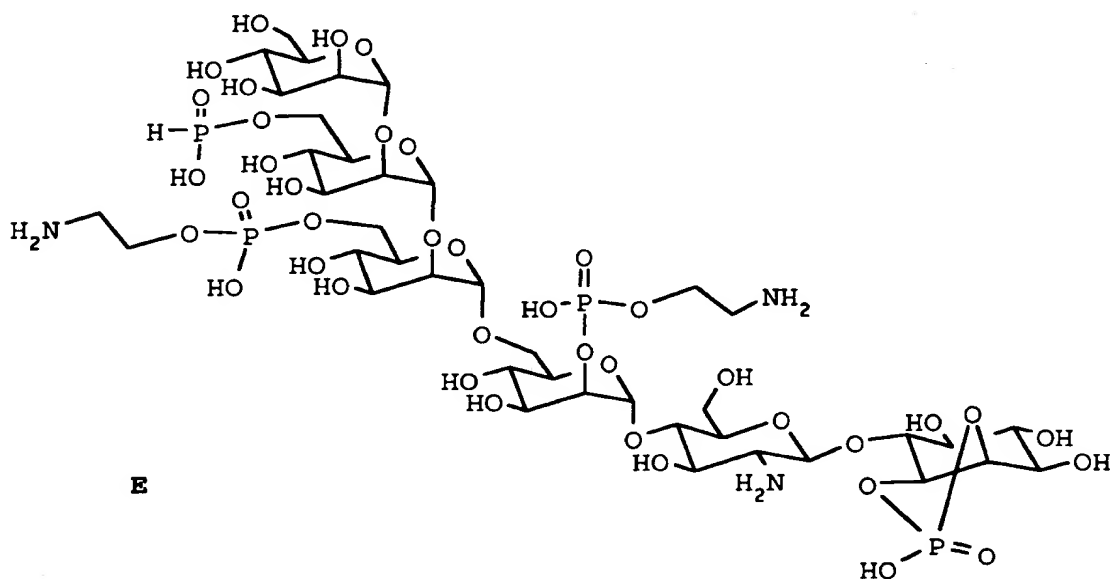
55

Verbindung

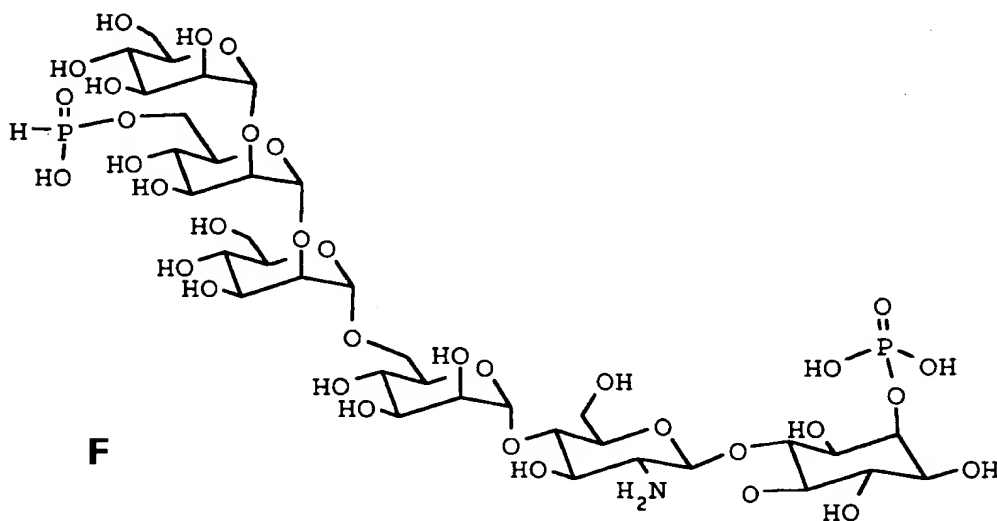
Summenformel

Massenspektrum
(M+H)⁺ $C_{40}H_{75}N_3O_{40}P_4$

1362,8

 $C_{36}H_{65}NO_{35}P_2$

1134,4

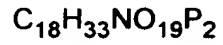


Verbindung

Summenformel

Massenspektrum
(M+H)⁺

5

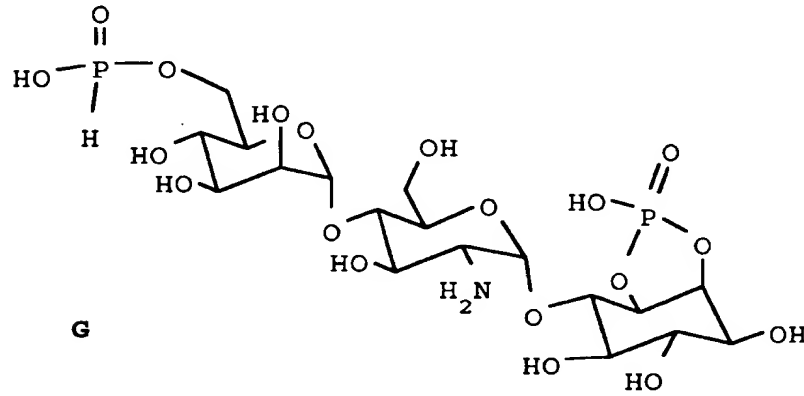


630,3

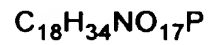
10

15

20



25

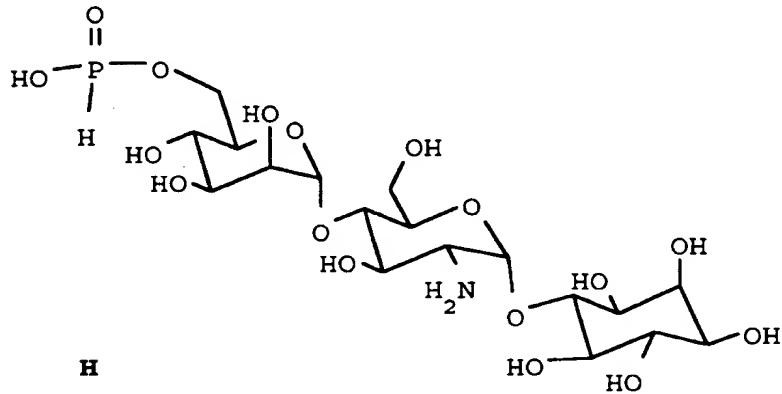


568,2

30

35

40



45

50

55

Verbindung

Summenformel

Massenspektrum
(M+H)⁺

5

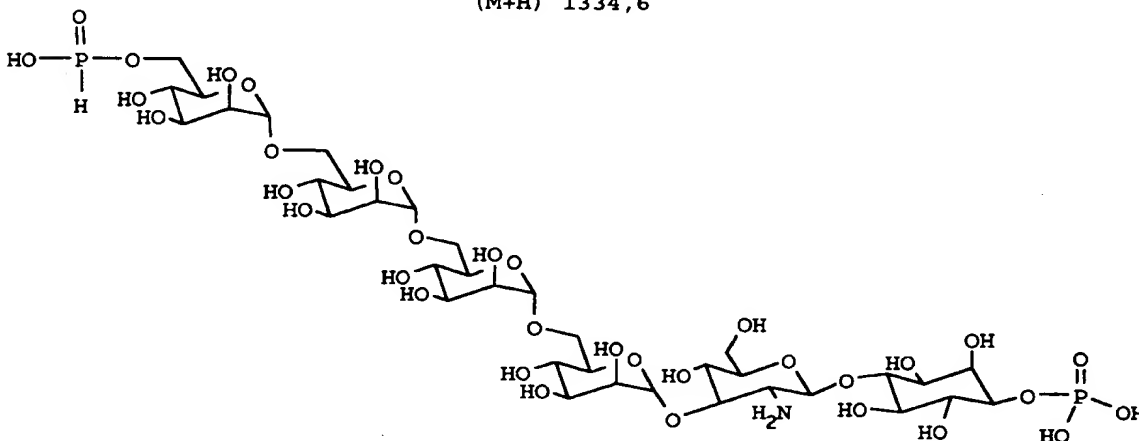
10

15

20

25

(M+H) 1334,6



30

Beispiel 3

Pharmazeutische Wirksamkeit

35

Die biologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wird anhand von isolierten Fettzellen aus der Ratte bestimmt.

Die Präparation von Fettzellen aus der Ratte erfolgte wie folgt:

Weißes Fettgewebe des Nebenhodens (Wistar-Ratte, 160 - 180 g, keine Futterbeschränkung) wird mit Kollagenase verdaut und die entstandenen vereinzelt Fettszellen werden über Filtration von unverdaulichem Gewebe abgetrennt und durch Flotation mehrmals mit Krebs-Ringer-Henseleit-Puffer (KRH-Puffer) gewaschen.

40

A) Lipogenese

45

Dieser Test bestimmt die insulinstimulierbare Umwandlung von Glucose in Toluollösliche Produkte (Triglyzeride, Phospholipide, Fettsäuren), welche den Glucose-Transport und die Triglyzerid (Glycerin-3-P-Synthese, Veresterung)-/Phospholipid-/Fettsäure-Synthese einschließlich der Insulin-Signalübertragungskaskade erfordert. Bei einer Glukosekonzentration von 2,5 mM im Test ist die Veresterung (und nicht die Glycerin-3-P-Synthese einschließlich Glukose-transport) für die Stimulation der Lipogenese geschwindigkeitsbestimmend.

50

200 µl (3 x 10⁵ Zellen/ml) Ratten-Fettzellen in KRH-Puffer werden mit 100 µl D-[3-³H]Glucose (25 mM, 0,4 µCi) in Gegenwart oder Abwesenheit von Insulin (10 ng/ml) oder erfindungsgemäßer Verbindung der Formel I für 90 min bei 37°C inkubiert (Endvolumen 1 ml). Durch Zugabe eines Toluol-löslichen Szintillationscocktails (10 ml) werden die Zellen aufgeschlossen und die Lipide von wasserlöslichen Produkten und dem Inkubationsmedium abgetrennt. Nach Phasentrennung wird die in Lipidprodukte inkorporierte Radioaktivität durch Szintillationsmessung direkt ohne Entfernung der wässrigen Phase bestimmt ([³H]Lipid [dpm*10⁻³]). Von dieser Radioaktivität wird ein Kontrollwert (Inkubation unter identischen Bedingungen jedoch ohne Zellen) subtrahiert. Die Lipogeneserate ist bis 120 min linear. Der maximale Stimulationsfaktor - dies ist das Verhältnis vom Inkubationsergebnis mit Insulin zum Inkubationsergebnis ohne Insulin - wird auf 100 % gesetzt. Die Prozentangaben unter "%Ins_{max}" sind Teile des so definierten maximalen Stimulationsfaktors. Der Begriff EC₅₀ gibt die Konzentration der Verbindung der Formel I an, bei der 50% der durch die jeweilige Ver-

55

bindung der Formel I zu erreichenden maximalen Stimulation zu beobachten ist.

B) Glukosetransport

5 Rattenfettzellen in 100 µl KRH-Puffer (Titer 5×10^5 Zellen/ml) werden mit Insulin oder mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I für 15 min bei 37°C unter leichtem Schütteln inkubiert. Nach Zugabe von 50 µl 2- ^3H Deoxyglukose (0,3 mM, 0,2 µCi) wird die Inkubation bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach bestimmten Zeitpunkten (0-20 min) werden 100 µl des Testansatzes entnommen und in ein Reaktionsgefäß (Inhalt 400 µl) überführt, worin 250 µl Dinonylphthalat vorgelegt sind. Nach Zentrifugation ($15000 \times g$, 1 min) werden die Zellen auf der Ölschicht vom Inkubationsmedium unterhalb der Ölschicht durch Zerschneiden des Röhrchens auf Höhe der Ölschicht abgetrennt und in ein Szintillationsgefäß überführt. Nach Zugabe von 5 ml wasserlöslicher Szintillationsflüssigkeit wird die Radioaktivität bestimmt. Diese gesamte zellassoziierte Radioaktivität wird um passiv in die Zellen diffundierte und in den Zellzwischenräumen eingeschlossene ^3H Deoxyglucose durch Subtraktion eines Kontrollwerts (Inkubation in Gegenwart des Glukosetransporthemmers Cytochalasin B) korrigiert. Die initiale (stimulierte) Glukosetransportgeschwindigkeit ist bis 15 min linear. Der maximale Stimulationsfaktor - dies ist das Verhältnis vom Inkubationsergebnis mit Insulin zum Inkubationsergebnis ohne Insulin - wird auf 100 % gesetzt.

Die Begriffe "%Ins_{max}" und "EC₅₀" sind wie unter A) Lipogenese definiert.

Tabelle 2

Formeln	Verbindung	Lipogenese		Glucosetransport	
		%Ins _{max}	EC ₅₀ [μ M]	%Ins _{max}	EC ₅₀ [μ M]
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1-6Man α 1-4GluN β 1-6(L)inositol-1,2-(cyclic)-phosphat	A	59	7	28	8
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1-6Man α 1-4GluN β 1-6(D)inositol-1,2-(cyclic)-phosphat	B	77	8,2	41	8,1
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1-6Man α 1-4GluN β 1-6(D)inositol-1,2-(cyclic)-thiophosphat	C	64	7	29	10
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1-6Man α 1-3GluN β 1-6(L)inositol-3-phosphat	D	33	20	18	18
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1(6-EINP)-6Man α 1(2-EINP)-4GluN β 1-6(D)inositol-1,2-(cyclic)-phosphat	E	48	60	34	30
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2Man α 1-6Man α 1-4GluN α 1-6(L)inositol-2-phosphat	F	53	15	26	25
HO-PO(H)O-6Man α 1-4GluN α 1-6(L)inositol-1,2-(cyclic)-phosphat	G	25	15	9	15
HO-PO(H)O-6Man α 1-4GluN α 1-6(L)inositol	H	15	25	2	10
HO-PO(H)O-6Man α 1-6-Man α 1-6Man α 1-3GluN β 1-6(L)inositol-3-phosphat	I	18	20	14	50
HO-PO(H)O-6Man α 1(Man α 1-2)-2-Man α 1-6-Man α 1-4GluN(HSO ₃) β -1-6(L)-inositol-1,2-(cyclic)-phosphate	J	63	8	21	3

Formeln	Verbindung	Lipogenese		Glucosetransport	
		%Ins _{max}	EC ₅₀ [μM]	%Ins _{max}	EC ₅₀ [μM]
H ₂ N-CO-6Manα1(Manα1-2)-2Manα1-6Manα1-4GluNβ1-6(D)-inositol-1,2-(cyclic)-phosphate	K	72	8	23	15
HO-SO ₂ -6Manα1(Manα1-2)-2Manα1-6Manα1-4GluNβ1-6(D)-inositol-1,2-(cyclic)-phosphate	L	84	7	36	8
HO-PO(H)O-6Manα1(Manα1-2)-2Manα1(6-PO(H)OH)-6Manα1-4GluNβ1-6(D)-inositol-1,2-(cyclic)-phosphate	M	90	7	39	6
HO-SO ₂ -O-6Manα1(Manα1-2)-2Manα1(6-HSO ₃)-6Manα1-4GluNβ1-6(D)-inositol-1,2-(cyclic)-phosphate	N	96	3	52	5
HO-PO(H)O-6Manα1-6Manα1-6Manα1-6Manα1-6Manα1-6(L)inositol-3-phosphate	O	10	20	5	50
HO-PO(H)O-6Manα1(Manα1-2)-2-Manα1-6Manα-3GluNβ1-6(L)-inositol-3-phosphate	P	32	20	18	20
HO-PO(H)O-6Manα1-2Manα1(6-PO(H)OH)-6-Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	Q	44	40	18	30
H ₂ N-CO-O-6Manα1(Manα1-2)-2Manα1(6-CO-NH ₂)-6Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	R	48	15	19	10
Manα1-2Manα1-2Manα1(6-HSO ₃)-6Manα1-6Manα1-6(D,L)inositol-3-phosphate	S	50	15	34	20
HO-PO(H)O-6Manα1(Manα1-2)-2Manα1(6-PO(H)OH)-6Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	T	72	12	30	10
Manα1-2Manα1-2Manα1(6-PO(H)OH)-6Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	U	80	15	34	15

Formeln	Verbindung	Lipogenese		Glucosetransport	
		%Ins _{max}	EC ₅₀ [μM]	%Ins _{max}	EC ₅₀ [μM]
Manα1(Manα1-2)-2Manα1(6-HSO ₃)-6Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	V	83	15	48	15
HO-SO ₂ -O-6Manα1(Manα1-2)-2-Manα1(6-HSO ₃)-6Manα1-3GluNβ1-6(L)inositol-3-phosphate	W	86	10	42	10

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I

5

A - Z - R

(I)

und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, wobei

10

A für den Rest

15

- 1) H - P(O)(OH) - ,
 - 2) H - P(S)(OH) - ,
 - 3) HO-P(S)(OH) - ,
 - 4) HS-P(S)(OH) - ,
 - 5) (C₁-C₄) - Alkyl - P(O)(OH) - ,
 - 6) (C₁-C₄) - Alkyl - P(S)(OH) - ,
 - 7) S(O)₂(OR¹) - ,
 - 8) S(O)(OR¹) - ,
 - 9) NH₂ - C(O) - ,
 - 10) R¹R²N - ,
 - 11) R¹R²N - C(O) - NH - ,
 - 12) R¹O - SO₂ - NH - ,
 - 13) (C₁-C₄) - Alkyl - SO₂ - ,
 - 14) (C₁-C₄) - Alkyl - S(O) - oder
 - 15) R¹ - S - steht,
- worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₄) - Alkyl bedeuten,

20

25

Z für

30

- 1) 2 bis 6 Zuckerreste,
- 2) 2 bis 6 Zuckerreste, ein- bis sechsfach unabhängig voneinander substituiert durch

35

- 2.1 Methyl,
 - 2.2 Zuckerrest,
 - 2.3 Dizuckerrest,
 - 2.4 - SO₂ - OH,
 - 2.5 - C(O) - NR¹R²,
 - 2.6 - C(O) - (C₁-C₄) - Alkyl,
 - 2.7 - P(O)(H)OH,
 - 2.8 - P(O)(OH)₂,
 - 2.9 - P(S)(H)OH,
 - 2.10 - P(S)(OH)₂,
 - 2.11 - P(S)(SH)(OH),
 - 2.12 - P(O)(OH) - O - CH₂ - CH₂ - NR¹R² oder
 - 2.13 die glykosidische Bindung zwischen den 2 bis 6 Zuckerresten ein- bis sechsfach durch -CH₂- oder -S-ersetzt ist, steht und
- worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder (C₁-C₄) - Alkyl bedeuten,

40

45

50

R für

55

- 1) Inositol,
- 2) Inositolphosphat,
- 3) Inositolthiophosphat,
- 4) Inositolcyclophosphat,
- 5) Inositolcyclothiophosphat,
- 6) einen Rest aus der Gruppe definiert unter R 2) bis 5) ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

- 6.1 Phosphat oder
6.2 Thiophosphat,

7) einen Rest aus der Gruppe definiert unter R 2) bis 5) einfach substituiert durch

- 7.1 einen Cyclophosphatrest oder
7.2 einen Cyclothiophosphatrest, oder

8) Inositol, wobei zwei benachbarte OH-Gruppen durch

- 8.1 - CH₂ - SO₂ - NH - substituiert sind, steht.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

A für

- 1) H - P(O)(OH) -,
2) S(O)₂(OR¹) - oder
3) NH₂ - C(O) - steht,

Z für

1) 2 bis 6 Zuckerreste aus der Gruppe

- 1.1 Mannose,
1.2 Glucose,
1.3 Gluconsäure,
1.4 Galactonsäure,
1.5 Mannonsäure,
1.6 Glucosamin,
1.7 Fructose oder
1.8 Galaktose stammen,

2) 2 bis 6 Zuckerreste aus der Gruppe definiert unter Z 1.1 bis 1.8 stammen und ein- bis sechsfach unabhängig voneinander substituiert sind durch

- 2.1 Methyl,
2.2 Mannose,
2.3 Glucosamin,
2.4 Dimannose oder
2.5 Mannose-Glucosamin und die glykosidische Bindung der beiden Zucker Mannose und Glucosamin zwischen den C-Atomen 1-3, 1-2 oder 1-6 der beiden Zucker liegt, und

R für

- 1) Inositol,
2) Inositolphosphat,
3) Inositolthiophosphat,
4) Inositolcyclothiophosphat oder
5) Inositolcyclophosphat steht.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

A für H - P(O)(OH) - steht,
Z für

1) 2 bis 4 Zuckerreste aus der Gruppe

1.1 Mannose oder

1.2 Glucosamin stammen oder

2) 2 bis 4 Zuckerreste aus der Gruppe

2.1 Mannose oder

2.2 Glucosamin stammen, einfach substituiert durch Mannose steht und

R für

1) Inositol,

2) Inositolphosphat oder

3) Inositolcyclophosphat steht.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das Inositolglykan stufenweise aus geschützten Zucker- und Inositol-Vorstufen aufbaut, anschließend den Rest A anfügt und von der erhaltenen Verbindung eine oder mehrere zum Schutz anderer Funktionen temporär eingeführte Schutzgruppen abspaltet und die so gewonnene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihr physiologisch verträgliches Salz überführt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in gelöster, amorpher oder kristalliner Form.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem modifizierten oder unmodifizierten Insulin oder Insulinderivat.

7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I, mit einem physiologisch annehmbaren Träger sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens ein modifiziertes oder unmodifiziertes Insulin oder Insulinderivat zusetzt.

9. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 oder erhalten gemäß dem Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung des Diabetes mellitus oder nicht insulinabhängiger Diabetes.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 9835

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 7, 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 83943s, T.MURAGATA ET AL.: "Preparation of Physiologically Active Inositol Glycans." Seite 1105; Spalte 2; XP002058260 * Zusammenfassung * & JP 06 293 790 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) ---	1-9	C07H3/04 C07H3/06 A61K31/70
A	EP 0 545 198 A (HOECHST AG) * Ansprüche 1-10 *	1,5,6,9	
A	EP 0 532 915 A (HOECHST AG) * Ansprüche 1-12 *	1,5,6,9	
A	WO 96 14075 A (UNIV VIRGINIA) * das ganze Dokument *	1,5,6,9	
A	US 4 906 468 A (SALTIEL ALAN R) * Ansprüche 1-3; Abbildung 15 * ---	1,5,6,9	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07H A61K
-/-			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß die vorliegende Anmeldung, bzw. einige oder alle Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für folgende Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind:</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		9.März 1998	
		Prüfer	
		Scott, J	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>.....</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C09)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 11 9835

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
A	A.ZAPATA ET AL.: "Building Blocks for the Synthesis of the Glycosyl-myo-Inositols Involved in the Insulin Intracellular Signalling Process." CARBOHYDRATE RESEARCH, Bd. 234, 9.Oktober 1992, Seiten 93-102, XP002058259 * das ganze Dokument * -----	1,5,6,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)



Europäisches
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT C

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 9835

Bemerkung : Obwohl Anspruch 9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

